

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 0 862 910 A2**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:  
**09.09.1998 Bulletin 1998/37**

(51) Int Cl.<sup>6</sup>: **A61K 7/42**

(21) Numéro de dépôt: **98400256.8**

(22) Date de dépôt: **05.02.1998**

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**  
Etats d'extension désignés:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorité: **10.02.1997 FR 9701500**

(71) Demandeur: **CENTRE INTERNATIONAL DE  
RECHERCHES DERMATOLOGIQUES  
GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA)  
F-06560 Valbonne (FR)**

(72) Inventeurs:  
• **Diaz, Philippe**  
**241, Route de Saint-Antoine, 06200 Nice (FR)**  
• **Charpentier, Bruno**  
**06410 Biot (FR)**  
• **Shroot, Braham**  
**06600 Antibes (FR)**

(74) Mandataire: **Tozier Herman, Béatrice**  
**L'OREAL,**  
**Département Propriété Industrielle,**  
**90, rue du Gal Roguet**  
**92583 Clichy Cédex (FR)**

(54) **Utilisation de rétinoïdes en tant qu'agent induisant la pigmentation**

(57) L'invention concerne l'utilisation, dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une

composition pharmaceutique pour favoriser la pigmentation de la peau et/ou de ses phanères, d'au moins un rétinoïde portant une fonction phénol ou naphtol.

**EP 0 862 910 A2**

U.S. Application No. 10/633,237  
Attorney Docket No. 10272-016-999  
Reference **B06**

## Description

L'invention concerne l'utilisation, dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour favoriser la pigmentation de la peau et/ou de ses phanères, d'au moins un rétinolde portant une fonction phénol ou naphtol. Elle concerne également un procédé cosmétique pour pigmenter la peau et/ou ses phanères, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau et/ou ses phanères une composition comprenant au moins un rétinolde portant une fonction phénol ou naphtol.

La couleur de la peau humaine et de ses phanères (cheveux, ongles, poils,...) est fonction de différents facteurs et notamment des saisons de l'année, de la race, du sexe et de l'âge. Elle est principalement déterminée par la concentration de mélanine produite par les mélanocytes. Les mélanocytes sont les cellules spécialisées qui, par l'intermédiaire d'organelles particuliers, les mélanosomes, synthétisent la mélanine.

On sait que dans la plupart des populations la coloration brune de la peau ou le maintien d'une coloration constante de la chevelure sont des aspirations importantes.

Il existe par ailleurs des maladies de la pigmentation comme par exemple le vitiligo qui est une maladie auto-immune qui se caractérise par l'apparition de plaques blanches sur la peau liées à un défaut de pigmentation.

Il existe donc un réel besoin de produit facilitant et/ou améliorant la pigmentation de la peau et/ou de ses phanères, plus particulièrement les cheveux et les ongles.

A cet égard, il a été proposé de nombreuses solutions dans le domaine de la coloration artificielle, par apport de colorants exogènes sensés donner à la peau et/ou aux cheveux une coloration la plus proche possible de ce qu'elle est naturellement ou dans le domaine de la coloration naturelle par stimulation des voies naturelles de pigmentation.

D'excellents résultats sont certes obtenus par les solutions proposées dans l'art antérieur, mais il n'en demeure pas moins que la stimulation de la pigmentation de la peau ou de ses phanères par la voie naturelle (mélanogénèse) reste la voie idéale de pigmentation.

A cet égard, il a été proposé dans les documents WO-A-9517161, WO-9511003, WO-A-9501773, WO-A-9404674, WO-A-9404122, EP-A-585018, WO-A-9310804, WO-A-9220322 ou WO-A-9107945 des solutions aussi variées que des compositions contenant un inhibiteur de phosphodiésterases, l'utilisation de prostaglandine, de fragments d'ADN, de dérivés de la tyrosine ou encore d'extraits de plantes. Souvent les composés utilisés sont des mélanges complexes qui ne présentent pas de spécificité.

La découverte de substances ayant un effet sur la pigmentation de la peau ou de ses phanères reste un objectif majeur de la recherche dans ce domaine.

Un des buts de la présente invention est donc de proposer l'utilisation de nouveaux composés pour favoriser la pigmentation de la peau et/ou de ses phanères.

La demanderesse a maintenant découvert que certains rétinolides induisent la mélanogénèse et donc favorisent la pigmentation de la peau ou de ses phanères. Ceci est d'autant plus surprenant que d'autres rétinolides ont été décrits comme dépigmentants. Ainsi, l'acide rétinolique *tout-trans* a été décrit comme agent capable d'éclaircir les taches hyperpigmentées de la peau (J.S. Weiss et al. "Topical tretinoin improves photodamaged skin", J. Am. Med. Assoc., 1988, 259, 527-532. De plus, l'association de dérivés de vitamines A et d'antioxydants, comme des quinones ou des dérivés flavonoïques, était connue pour réduire les taux de mélanine à la fois dans la peau hyperpigmentée et dans la peau normale (U.S. 3856934, EP 421110, JP 60-48934, JP 63-301810).

Ainsi, l'invention a pour objet l'utilisation dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, à titre de principe actif, d'une quantité suffisante d'au moins un rétinolde portant une fonction phénol ou naphtol, ce rétinolde ou la composition étant destiné à favoriser la pigmentation de la peau et/ou de ses phanères.

Elle concerne également un procédé cosmétique pour pigmenter la peau et/ou ses phanères, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau et/ou ses phanères une composition comprenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un rétinolde portant une fonction phénol ou naphtol.

Un autre objet de l'invention concerne une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant, dans un support physiologiquement acceptable, au moins un rétinolde portant une fonction phénol ou naphtol et au moins un substrat d'au moins une enzyme présentant une activité tyrosinase.

Parmi les phanères, on préfère les cheveux ou les ongles.

Par rétinolde portant une fonction phénol ou naphtol, on entend des composés qui présentent à la fois:

- une activité biologique de type rétinolde, c'est à dire jouant sur la prolifération et la différenciation cellulaire, comme cela a été défini dans L.J. Gudas et al, 1994, pp 443-520, chapitre 11, Cellular biology and biochemistry of the retinoids, In the Retinoids, Biology, Chemistry and Medicine et dans Sporn, M.B. Roberts, A.B., Goodman, D.S., Eds. Raven Press; Pawson et al. Retinoids at the threshold: their biological significance and therapeutic potential. J. Med. Chem. 1982, 25, 1269-1277,
- et une fonction phénol ou naphtol, sous forme libre ou protégée.

De préférence, on utilise les rétinoïdes à fonction phénol.

Parmi les groupes protecteurs de la fonction phénol ou naphтол, on préfère un groupe éther ou ester.

Ces groupements protecteurs sont notamment décrits dans le livre : "Protective groups in organic synthesis ", by theodora W. Greene et Peter G. Wuts, Ed. John Wiley and Sons, 1991.

5 Parmi les rétinoïdes portant une fonction phénol ou naphтол, on peut notamment citer les composés suivants :

Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphenyl]-2-naphtoïque,

10 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphtoate de méthyle,

Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphtoïque,

Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-acetoxypheyl]-2-naphtoïque,

15 Acide [3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2H-1-benzopyran]-7-carboxylique,

Acide [3-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2H-1-benzopyran]-7-carboxylique,

20 Acide [3-[3-(1-adamantyl)-4-acetoxypheyl]-2H-1-benzopyran]-7-carboxylique,

Acide [2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl] benzimidazole] 5-carboxylique,

Acide [2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl] benzothiophene] 6-carboxylique,

25 Acide [2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl] benzofuranne] 6-carboxylique,

Acide 4-[(E)-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]propenyl]-benzoïque,

30 Acide 4-[2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]ethynyl]-benzoïque,

Acide 3-[(3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran]-7-carboxylique,

3-[(3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran]-7-carboxylate de méthyle,

35 Acide 6-[3-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl]naphtoïque,

Acide 4-[(E)-2-[3, 5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl]ethenyl]-benzoïque,

40 Acide 4-[(E)-2-[3, 5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl]propenyl]-benzoïque,

Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)-1-propynyl] benzoïque,

Acide (*all-E*)-9-(3-(1-Adamantyl)-4-Hydroxyphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6-nonatrienoïque,

45 Acide (*all-E*)-9-(4-Hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoïque,

(*all-E*)-9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoate d'éthyle,

Acide 4-[6-Hydroxy-7-(1-Adamantyl)-2-naphtyl]benzoïque,

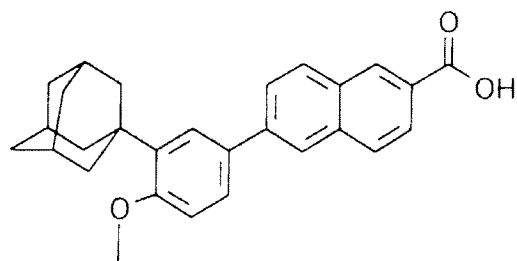
50 Acide 4-[(E)-2-[3-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl]propenyl]benzoïque.

Ces composés présentent respectivement les formules (1) à (23) développées suivantes :

55

5

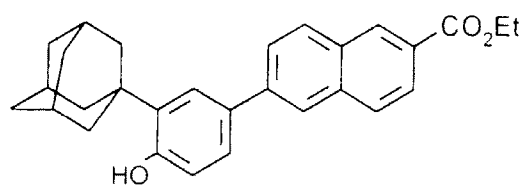
10



(1)

15

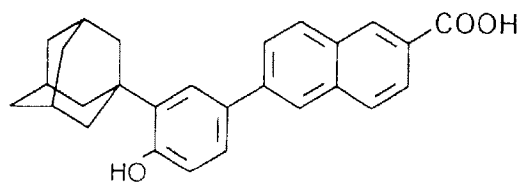
20



(2)

25

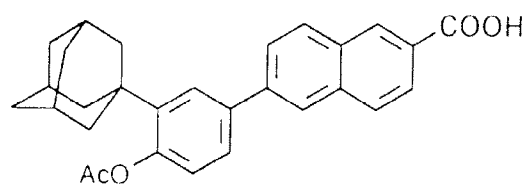
30



(3)

35

40

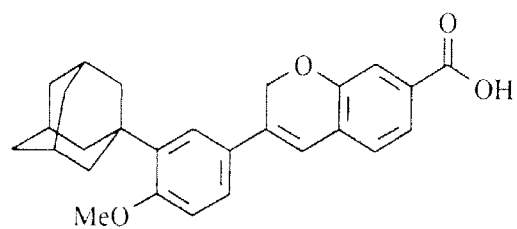


(4)

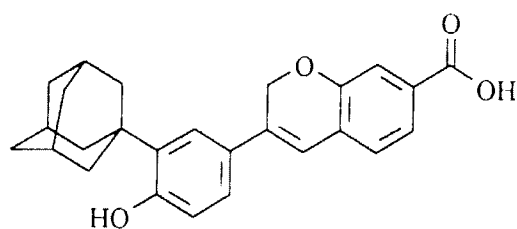
45

50

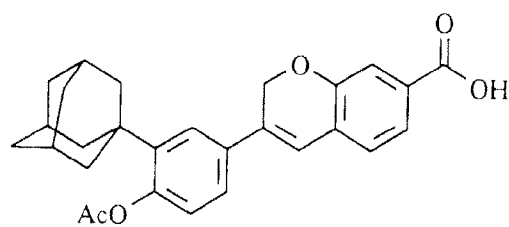
55



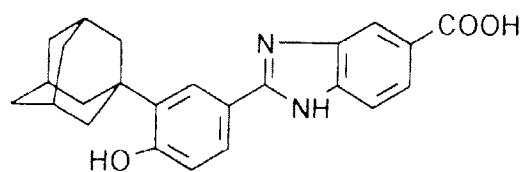
(5)



(6)

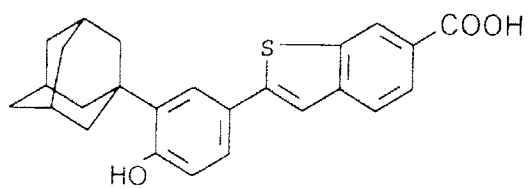


(7)



(8)

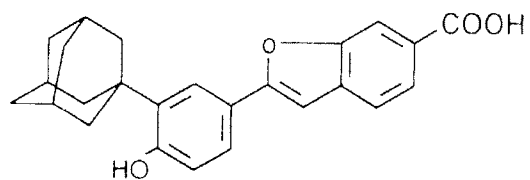
5



(9)

10

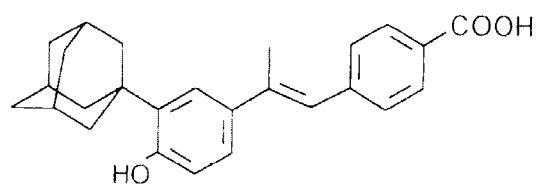
15



(10)

20

25

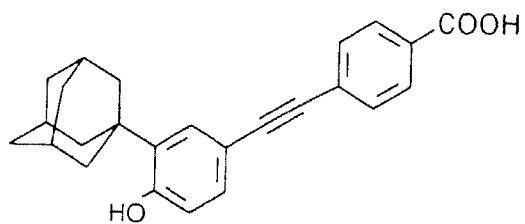


(11)

30

35

40

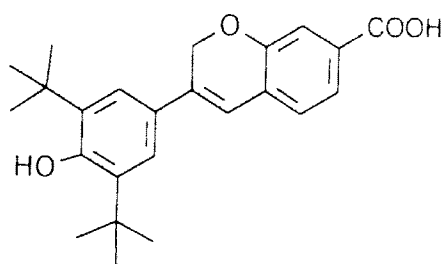


(12)

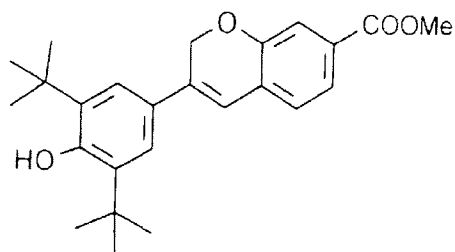
45

50

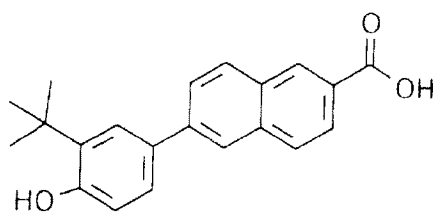
55



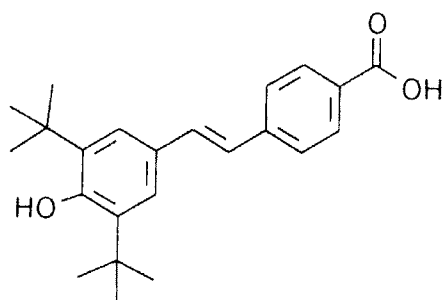
(13)



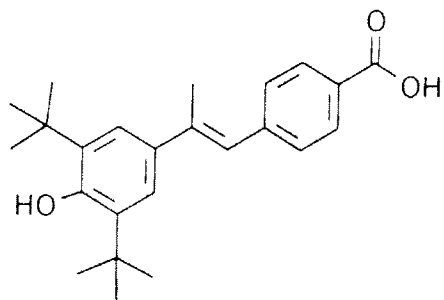
(14)



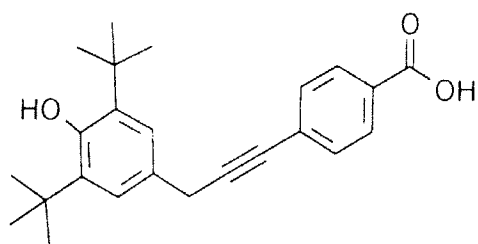
(15)



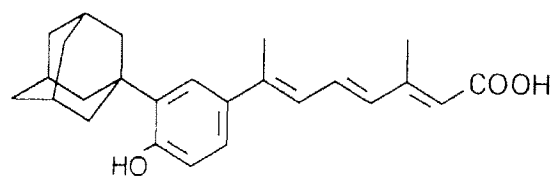
(16)



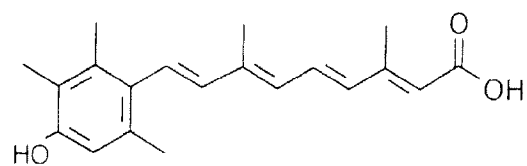
(17)



(18)

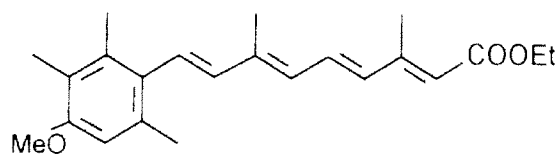


(19)

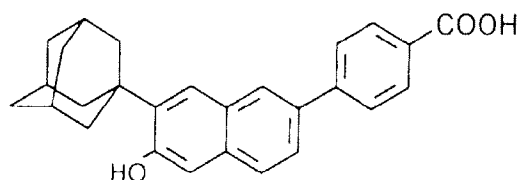


(20)

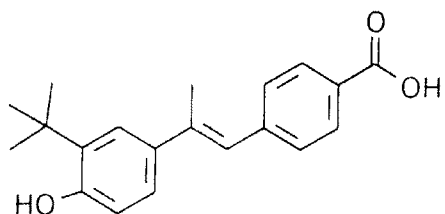




(21)



(22)



(23)

Parmi ceux-ci, on préfère utiliser les rétinoïdes portant une fonction phénol ou naphtol suivants :

Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphtoiq.

Acide 4-[(E)-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]propenyl]-benzoïque.

Acide 3-[(3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran]-7-carboxylique,

Acide 4-[(E)-2-[3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl]propenyl]-benzoïque,

Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)-1-propynyl] benzoïque.

Le rétinoïde selon l'invention peut être employé pour des usages médicaux ou de confort (cosmétique). Il peut être notamment employé dans le traitement des dérèglements de la pigmentation comme le vitiligo, l'albinisme, des hypopigmentations post-inflammatoires, dans le traitement des hypopigmentations ou dépigmentations après des greffes de peau, dans le traitement des hypopigmentations ou dépigmentations dues à une surexposition aux rayons ultra-violet, traiter des hypopigmentations ou dépigmentations post-cicatrisation ou de traiter des hypopigmentations ou dépigmentations dues au vieillissement ou les lentigos. Ils peuvent également être employés pour la recoloration des cheveux, plus particulièrement les cheveux gris, ou pour traiter les problèmes de pigmentation des ongles.

Un autre objet de l'invention concerne donc une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant, dans un support physiologiquement acceptable, au moins un rétinoïde portant une fonction phénol ou naphtol et au moins

un substrat d'au moins une enzyme présentant une activité tyrosinase.

Parmi les substrats utilisables selon l'invention on peut citer par exemple la tyrosine ou ses dérivés, la dihydroxy-3,4 phényl  $\alpha$ -alanine (DOPA) ou le 5,6-dihydroxyindole.

Il est possible de réunir en une seule composition le rétinol et le substrat. Mais des formes particulières de réalisation peuvent être envisagées, en particulier le rétinol et le substrat peuvent être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

Ainsi, l'invention a aussi pour objet une composition comprenant au moins un rétinol à fonction phénol ou naphthol et au moins un substrat d'au moins une enzyme présentant une activité tyrosinase comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour favoriser la pigmentation de la peau et/ou des cheveux.

Sous une forme de réalisation particulière le rétinol et le substrat peuvent être conditionnés de manière séparée sous forme d'un kit dont les composants seront mélangés extemporanément.

L'invention a ainsi pour objet un kit comprenant au moins un rétinol à fonction phénol ou naphthol et au moins un substrat d'au moins une enzyme présentant une activité tyrosinase pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour favoriser la pigmentation de la peau et/ou de ses phanères.

La composition comprenant le rétinol selon l'invention peut être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps) ou ses phanères, plus particulièrement les cheveux et les ongles. Selon le mode d'administration, la composition utilisée selon l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques.

La quantité suffisante de rétinoïdes utilisés ou compris dans les compositions correspond bien entendu à la quantité nécessaire pour favoriser la pigmentation attendue, cette quantité dépend notamment de la qualité pigmentante du rétinol choisi et de la composition dans lequel il se trouve et de la fréquence à laquelle la composition comprenant le rétinol est utilisée.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée.

Pour donner un ordre de grandeur, les rétinoïdes ingérés ou injectés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/kg en poids corporel en 1 à 3 prises.

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Elles peuvent être également utilisées pour les cheveux sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

La composition selon l'invention peut aussi être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une lotion ou un gel antichute, un shampooing antiparasitaire, etc.

Pour l'injection, la composition peut se présenter sous forme de lotion aqueuse, huileuse ou sous forme de sérum et pour l'ingestion, elle peut se présenter sous forme de capsules, de granulés, de sirops ou de comprimés.

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Les compositions peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme d'une composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

Lorsque la composition est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

Ces compositions pour la voie topique contiennent au moins un rétinol portant une fonction phénol ou naphthol

selon l'invention à une concentration de préférence comprise entre 0,001 et 5 % par rapport au poids total de la composition.

La concentration en rétinol portant une fonction phénol ou naphthol selon l'invention dans les compositions cosmétiques à usage topique est préférentiellement comprise entre 0,001 et 3 % en poids.

De façon connue, la composition cosmétique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

Comme émulsifiants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose<sup>®</sup> 63 par la société Gattefosse.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

Comme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyles (carbo-mer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentonites, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, éthylcellulose, polyéthylène.

La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

Selon l'invention la composition peut associer au moins un rétinol à fonction phénol ou naphthol à d'autres agents actifs. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents améliorant l'activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, et ayant déjà été décrits pour cette activité comme par exemple les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle, les agents favorisant la repousse des cheveux comme ceux décrits par la demanderesse dans la demande de brevet européen publiée sous le numéro 0648488 ;
- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthrinoides ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;
- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme par exemple l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhizique ;
- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- les agents kératolytiques tels que les acides  $\alpha$ - et  $\beta$ -hydroxycarboxyliques ou  $\beta$ -cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l' $\alpha$ -tocophérol ou ses esters, les superoxyde, dismutases, certains chélateurs de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les antiséborrhéiques tels que la progestérone ;
- les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme le peroxyde de benzoyle ;

A la liste ci-dessus, d'autres composés peuvent également être rajoutés, à savoir par exemple le Diazoxyde, la Spiroxazone, des phospholipides comme la lécithine, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français FR 2 581 542, comme les dérivés de l'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoylé ayant de 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique, des acides hydroxycarboxyliques ou céto-carboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline, des caroténoïdes, les acides eicosatétraénoïque et eicosatriénoïque ou leurs esters et amides, la vitamine D et ses dérivés, des extraits d'origine végétale ou bactérienne.

Ainsi, selon un mode particulier, la composition selon l'invention comprend également au moins un agent choisi parmi les agents antibactériens, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux, les anti-inflammatoires, les antiprurigineux, les anesthésiques, les kératolytiques, les anti-radicaux libres, les anti-séborrhéiques, les antipelliculaires, les antiacnéiques et/ou les agents diminuant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les extraits d'origine végétale ou bactérienne.

On peut également envisager que la composition comprenant au moins un rétinol à fonction phénol ou naphthol soit sous forme liposomée, telle que notamment décrite dans la demande de brevet WO 94/22468 déposée le 13 octobre 1994 par la société Anti Cancer Inc. Ainsi, le composé encapsulé dans les liposomes peut être délivré sélectivement au niveau du follicule pileux.

Bien entendu, l'homme du métier veille à ne pas introduire des composés à la composition utilisée dans la présente invention d'une manière telle que ces derniers contreviennent à l'effet technique désiré, objet de la présente invention.

La composition pharmaceutique selon l'invention peut être administrée par voie parentérale, entérale ou encore par voie topique. De préférence, la composition pharmaceutique est administrée par voie topique.

On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples qui ne sauraient limiter en aucune façon la portée de l'invention.

### EXEMPLE 1

#### Activité pigmentante de rétinoïdes à fonction phénol ou naphthol

Le test utilisé est celui décrit dans la demande de brevet français n° 2734825. La synthèse de la mélanine est estimée par incorporation de thiouracile. L'activité spécifique de la mélanogénèse est estimée par le rapport de l'incorporation de  $^{14}\text{C}$  thiouracile à l'incorporation de  $^3\text{H}$  leucine rapporté à 100% du témoin (sans rétinol).

Ainsi, l'activité pigmentante est classée de la manière suivante :

classe 1 : moins de 30% d'activité spécifique de la mélanogénèse,

classe 2 : de 30% à 60% d'activité spécifique de la mélanogénèse,

classe 3 : plus de 60% d'activité spécifique de la mélanogénèse,

L'AC50 est la concentration pour laquelle on observe 50% de stimulation de la mélanogénèse par rapport au témoin.

Le tableau suivant rassemble les résultats.

Composé de formule	Activité pigmentante	AC50
(3)	classe 2	$10^{-8}$
(11)	classe 2	$10^{-8}$ - $10^{-7}$
(17)	classe 1	$< 10^{-10}$
(18)	classe 3	ND
(13)	classe 3	ND
(16)	classe 1	ND
ND : Non Déterminé		

A titre de comparaison, l'acide rétinolique *tout-trans* dans les mêmes conditions présente une activité pigmentante de classe -1, c'est à dire présente une activité dépigmentante de classe 1 (moins de 30% d'activité spécifique d'inhibition de la mélanogénèse).

## EXEMPLES DE FORMULATIONS

## 1) VOIE ORALE

5 (a) On prépare la composition suivante sous la forme d'un comprimé de 0,8 g

10

Composé de formule (2)	0,005 g
Amidon prégélatinisé	0,265 g
Cellulose microcristalline	0,300 g
Lactose	0,200 g
Stéarate de magnésium	0,030 g

15

Pour le traitement d'une hypopigmentation post-inflammatoire, on administre à un individu adulte 1 à 3 comprimés par jour pendant 3 à 6 mois selon la gravité du cas traité.

(b) On prépare une suspension buvable, destinée à être conditionnée en ampoules de 5 ml

20

25

Composé de formule (4)	0,050 g
Glycérine	0,500 g
Sorbitol à 70 %	0,500 g
Saccharinate de sodium	0,010 g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
Arôme q.s.	
Eau purifiée q.s.p	5 ml

30

Pour le traitement d'une hypopigmentation après greffe de peau, on administre à un individu adulte 1 ampoule par jour pendant 3 mois selon la gravité du cas traité.

(c) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en gélules :

35

Composé de formule (5)	0,025 g
Amidon de maïs	0,060 g
Lactose q.s.p.	0,300 g

Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un conservateur.

40

Dans le traitement du vitiligo, on administre à un individu adulte. 1 gélule par jour pendant 30 jours.

## 2) VOIE TOPIQUE

(a) On prépare la crème Eau-dans l'Huile non ionique suivante :

45

50

Composé de formule (8)	0,100 g
Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles raffinés, vendu par la Société BDF sous la dénomination "Eucérine anhydre	39,900 g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
Eau déminéralisée stérile q.s.p.	100,000 g

Cette crème est appliquée sur une peau greffée hypopigmentée 1 à 2 fois par jour pendant 30 jours.

55

(b) On prépare un gel en réalisant la formulation suivante :

Composé de formule (11)	0,050 g
-------------------------	---------

(suite)

5	Erythromycine base	4,000 g
	Butylhydroxytoluène	0,050 g
	Hydroxypropylcellulose vendue par la société Hercules sous le nom de "KLUCEL HF	2,000 g
	Ethanol (à 95°) q.s.p.	100,000 g

10 Ce gel est appliqué sur une peau greffée hypopigmentée 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

(c) On prépare une lotion pour corriger les hypopigmentation post-inflammatoire en procédant au mélange des ingrédients suivants :

15	Composé de formule (2)	0,030 g
	Propylène glycol	5,000 g
	Butylhydroxytoluène	0,100 g
	Ethanol (à 95°) q.s.p.	100,000 g

20 Cette lotion est appliquée deux fois par jour et on constate une amélioration significative dans un délai compris entre 2 et 6 semaines.

(d) On prépare une composition cosmétique contre les effets néfastes du soleil en procédant au mélange des ingrédients suivants :

25	Composé de formule (4)	1,000 g
	Benzylidène camphre	4,000 g
	Triglycérides d'acides gras	31,000 g
30	Monostéarate de glycérol	6,000 g
	Acide stéarique	2,000 g
	Alcool cétylique	1,200 g
	Lanoline	4,000 g
	Conservateurs	0,300 g
35	Propylène glycol	2,000 g
	Triéthanolamine	0,500 g
	Parfum	0,400 g
	Eau déminéralisée q.s.p.	100,000 g

40 Cette composition est appliquée quotidiennement, elle permet de lutter contre le vieillissement photoinduit.

(e) On prépare la crème Huile dans l'Eau non ionique suivante :

45	Composé de formule (3)	0,500 g
	Vitamine D3	0,020 g
	Alcool cétylique	4,000 g
	Monostéarate de glycérol	2,500 g
	Stéarate de PEG 50	2,500 g
50	Beurre de Karité	9,200 g
	Propylène glycol	2,000 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
55	Eau déminéralisée stérile q.s.p.	100,000 g

Cette crème est appliquée sur une peau atteinte de vitiligo 1 à 2 fois par jour pendant 30 Jours.

## EP 0 862 910 A2

(f) On prépare un gel topique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

5	Composé de formule (17)	0,050 g
	Ethanol	43,000 g
	$\alpha$ -tocophérol	0,050 g
	Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination "Carbopol 941" par la société "Goodrich"	0,500 g
	Triéthanolamine en solution aqueuse à 20 % en poids	3,800 g
	Eau	9,300 g
10	Propylène glycol qsp	100,000 g

Ce gel est appliqué sur une peau atteinte de vitiligo 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

15 (g) On prépare une lotion capillaire pour repigmenter les cheveux en procédant au mélange des ingrédients suivants :

20	Composé de formule (9)	0,05 g
	Composé vendu sous la dénomination "Minoxidil"	1,00 g
	Propylène glycol	20,00g
	Ethanol	34,92 g
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	40,00 g
	Butylhydroxyanisole	0,01 g
25	Butylhydroxytoluène	0,02 g
	Eau qsp	100,00 g

On applique cette lotion 2 fois par jour pendant 3 mois sur un cuir chevelu ayant subi une dépigmentation importante.

30 (h) On prépare une crème en situation de post-cicatrisation en procédant au mélange des ingrédients suivants :

35	Composé de formule (13)	0,050 g
	Acide rétinolique	0,010 g
	Mélange de stéarates de glycérol et de polyéthylène glycol (75 moles) vendu sous le nom de "Gelot 64" par la société "GATTEFOSSE"	15,000 g
	Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyde d'éthylène vendue sous le nom de "Labrafil M2130 CS" par la société "GATTEFOSSE"	8,000 g
40	Perhydrosqualène	10,000 g
	Conservateurs	qs
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	8,000 g
	Sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétracétique	0,050 g
45	Eau purifiée qsp	100,000 g

Cette crème est appliquée 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines.

(i) On prépare une crème huile dans l'eau en réalisant la formulation suivante :

50	Composé de formule (4)	0,020 g
	17-valérate de bétaméthasone	0,050 g
	S-carboxyméthyl cystéine	3,000 g
	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
55	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g

# EP 0 862 910 A2

(suite)

5	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Géleol" par la société "GATTEFOSSE"	4,200 g
	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020 g
	Alcool cétoestéarylique	6,200 g
	Conservateurs	q.s.
10	Perhydrosqualène	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
	Triéthanolamine (99 % en poids)	2,500 g
15	Eau q.s.p	100,000 g

Cette crème est appliquée 2 fois par jour sur une peau atteinte de problèmes de pigmentation dus au vieillissement.

(j) On prépare la crème de type huile dans l'eau suivante :

25	Acide lactique	5,000 g
	Composé de formule (13)	0,020 g
	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Géleol" par la société "GATTEFOSSE"	4,200 g
30	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020g
	Alcool cétoestéarylique	6,200 g
35	Conservateurs	q.s.
	Perhydrosqualène	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" , par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
40	Eau q.s.p	100,000 g

(k) Lotion dermique à pulvériser:

45	composé de formule (15)	5,000 g
	Ethanol	30,000 g
	Eau déminéralisée q.s.p.	100,000 g

(l) Lotion pour les cheveux :

50	composé de formule (18)	3,000 g
	Propylène glycol	30,000 g
	Alcool éthylique	40,500 g
	Eau qsp	100,000 g

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

(m) Lotion épaissie :



## EP 0 862 910 A2

5

composé de formule (1)	5,000 g
Kawaïne	2,000 g
Hydroxypropylcellulose (Klucel G de la société Hercules)	3,500 g
Alcool éthylique qsp	100,000 g

On applique cette lotion épaissie sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

10

(n) Lotion niosomée :

15

Chimexane NL <sup>®</sup>	0,475 g
Cholestérol	0,475 g
Stéaroylglutamate monosodique	0,050 g
composé de formule (3)	0,100 g
Conservateurs	qs
Colorants	qs
Parfum	qs

20

25

Eau déminéralisée qsp 100,000 g

30

On applique cette lotion sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

(o) Lotion :

35

composé de formule (17)	5,000 g
Monométhyléther de propylèneglycol (Dowanol PM de Dow Chemical)	20,000 g
Hydroxypropylcellulose (Klucel G de la société Hercules)	3,000 g
Alcool éthylique	40,000 g
Minoxidil	2,000 g
Eau qsp	100,000 g

40

On applique cette lotion épaissie sur le cuir chevelu, une à deux fois par jour, à raison d'1 ml par application.

45

### Revendications

50

- Utilisation dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, à titre de principe actif, d'une quantité suffisante d'au moins un rétinol portant une fonction phénol ou naphthol, ce rétinol ou la composition étant destiné à favoriser la pigmentation de la peau et/ou de ses phanères.
- Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le rétinol portant une fonction phénol ou naphthol est choisi parmi les rétinols portant une fonction phénol.
- Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le rétinol portant une fonction phénol ou naphthol est choisi parmi les rétinols :

55

Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque,

- 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphtoate de methyle,  
 Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphtoïque,  
 5 Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-acetoxyphenyl]-2-naphtoïque,  
 Acide [3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2H-1-benzopyran]-7-carboxylique,  
 Acide [3-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2H-1-benzopyran]-7-carboxylique,  
 10 Acide [3-[3-(1-adamantyl)-4-acetoxyphenyl]-2H-1-benzopyran]-7-carboxylique,  
 Acide [2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl] benzimidazole] 5-carboxylique.  
 15 Acide [2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl] benzothiophene 6-carboxylique,  
 Acide [2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl] benzofuranne 6-carboxylique,  
 Acide 4-[(E)-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]propenyl]-benzoïque,  
 20 Acide 4-[2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]ethynyl]-benzoïque,  
 Acide 3-[(3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran]-7-carboxylique,  
 25 3-[(3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran]-7-carboxylate de methyle,  
 Acide 6-[2-[3-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl]-naphtoïque,  
 Acide 4-[(E)-2-[3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl]ethenyl]-benzoïque,  
 30 Acide 4-[(E)-2-[3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl]propenyl]-benzoïque,  
 Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)-1-propynyl]benzoïque,  
 35 Acide (*all-E*)-9-(3-(1-Adamantyl)-4-Hydroxyphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6-nonatrienoïque,  
 Acide (*all-E*)-9-(4-Hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoïque,  
 (*all-E*)-9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoate d'ethyle,  
 40 Acide 4-[6-Hydroxy-7-(1-Adamantyl)-2-naphtyl]benzoïque,  
 Acide 4-[(E)-2-[3-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl]propenyl]benzoïque.
- 45 4. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisé en ce que le rétinoïde portant une fonction phénol ou  
 naphtol est choisi parmi :
- Acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphtoïque,  
 50 Acide 4-[(E)-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]propenyl]-benzoïque,  
 Acide 3-[(3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran]-7-carboxylique,  
 Acide 4-[(E)-2-[3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl]propenyl]-benzoïque,  
 55 Acide 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)-1-propynyl] benzoïque;
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition est

- destinée à favoriser la pigmentation de la peau et/ou de ses phanères dans le but de traiter des dérèglements de la pigmentation comme le vitiligo, l'albinisme, des hypopigmentations post-inflammatoires, des hypopigmentations ou dépigmentations après des greffes de peau, des hypopigmentations ou dépigmentations dues à une surexposition aux rayons ultra-violet, traiter des hypopigmentations ou dépigmentations post-cicatrisation, des hypopigmentations ou dépigmentations dues au vieillissement de traiter les lentigos ou de traiter les problèmes de pigmentation des ongles.
- 5
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition comprenant le rétinol peut être ingérée, injectée ou appliquée sur la peau ou ses phanères, plus particulièrement les cheveux et les ongles.
- 10
7. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la composition appliquée sur la peau ou ses phanères comprend au moins un rétinol portant une fonction phénol ou naphthol à une concentration de préférence comprise entre 0,001 et 5 % par rapport au poids total de la composition.
- 15
8. Procédé cosmétique pour pigmenter la peau et/ou ses phanères, caractérisé en ce que l'on applique sur la peau et/ou ses phanères une composition comprenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un rétinol portant une fonction phénol ou naphthol tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 20
9. Composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant, dans un support physiologiquement acceptable, au moins un rétinol portant une fonction phénol ou naphthol tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 et au moins un substrat d'au moins une enzyme présentant une activité tyrosinase.
- 25
10. Composition comprenant au moins un rétinol à fonction phénol ou naphthol tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 et au moins un substrat d'au moins une enzyme présentant une activité tyrosinase comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour favoriser la pigmentation de la peau et/ou des cheveux
- 30
11. Kit comprenant au moins un rétinol à fonction phénol ou naphthol tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4 et au moins un substrat d'au moins une enzyme présentant une activité tyrosinase pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour favoriser la pigmentation de la peau et/ou de ses phanères.
- 35
12. Composition selon l'une des revendications précédentes 9 à 11, caractérisée en ce que le substrat d'au moins une enzyme présentant une activité tyrosinase est choisi parmi la tyrosine ou ses dérivés, la dihydroxy-3,4 phényl  $\alpha$ -alanine et le 5,6-dihydroxyindole.
- 40
- 45
- 50
- 55



US005942531A

**United States Patent** [19]**Diaz et al.**[11] **Patent Number:** **5,942,531**[45] **Date of Patent:** **Aug. 24, 1999**[54] **PHENOLIC/NAPHTHOLIC RETINOIDS FOR  
PROMOTING SKIN/EXOSKELETON  
PIGMENTATION**[75] Inventors: **Philippe Diaz**, Nice; **Bruno  
Charpentier**, Biot; **Braham Shroot**,  
Antibes, all of France[73] Assignee: **Centre International de Recherches  
Dermatologiques**, Valbonne, France[21] Appl. No.: **09/021,396**[22] Filed: **Feb. 10, 1998**[30] **Foreign Application Priority Data**

Feb. 10, 1997 [FR] France ..... 97 01500

[51] Int. Cl.<sup>6</sup> ..... **A61K 31/415**[52] U.S. Cl. .... **514/394**; 514/569; 514/568;  
514/544; 514/456; 514/469; 514/443[58] Field of Search ..... 514/568, 569,  
514/544, 556, 469, 443, 394[56] **References Cited****FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

92-106283 4/1992 European Pat. Off. .

WO

97-US11564 7/1997 WIPO .

**OTHER PUBLICATIONS**Albert Muller International—Cosmet. News, 19(106),  
50–54, Italy (Abstract), 1996.*Primary Examiner*—James H. Reamer*Attorney, Agent, or Firm*—Burns, Doane, Swecker &  
Mathis, L.L.P.[57] **ABSTRACT**

Pigmentation of the skin, hair and/or nails of individuals is promoted by administering thereto, advantageously topically and advantageously in combination with enzymes exhibiting tyrosinase activity, effective pigmentation-promoting amounts of at least one retinoid compound which comprises a phenolic or naphtholic functional group.

**23 Claims, No Drawings**

# PHENOLIC/NAPHTHOLIC RETINOIDS FOR PROMOTING SKIN/EXOSKELETON PIGMENTATION

## CROSS-REFERENCE TO PRIORITY APPLICATION

This application claims priority under 35 U.S.C. §119 of FR-01500, filed Feb. 10, 1997, hereby expressly incorporated by reference.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

### 1. Technical Field of the Invention

The present invention relates to novel cosmetic/pharmaceutical compositions for promoting pigmentation of the skin and/or the exoskeleton thereof, comprising at least one retinoid bearing a phenol or naphthol functional group.

This invention also relates to a cosmetic regime or regimen for pigmenting the skin and/or exoskeleton thereof, comprising administering to an individual in need of such treatment at least one retinoid bearing a phenol or naphthol function.

### 2. Description of the Prior Art

The coloration of human skin and exoskeleton thereof (head hair, nails, other hair, etc.) depends on various factors and especially on the seasons of the year, race, sex and age. It is determined, principally, by the concentration of melanin produced by the melanocytes. The melanocytes are specialized cells which synthesize melanin by means of specific organelles, the melanosomes.

It is known to this art that in most populations brown skin color or the maintenance of a constant head of hair color are important aspirations.

Moreover, pigmentation diseases exist such as, for example, vitiligo which is an auto-immune disease characterized by the appearance of white patches on the skin, associated with a pigmentation defect.

Serious need thus exists for a product which facilitates and/or improves the pigmentation of the skin and/or its exoskeleton, more particularly the hair and the nails.

To date, various solutions have been proposed to the art of artificial coloration, by supplying exogenous dyes that are intended to color the skin and/or the hair to an extent as close as possible to its natural color, or in the field of natural coloration via stimulation of the natural pigmentation pathways.

Excellent results are, admittedly, obtained via the solutions heretofore proposed, but it nevertheless remains that the stimulation of pigmentation of the skin or exoskeleton thereof via the natural route (melanogenesis) remains the ideal pigmentation route.

In this regard, administration of compositions containing a phosphodiesterase inhibitor, prostaglandins, DNA fragments, tyrosine derivatives or, alternatively, plant extracts have been proposed; see WO-A-95/17161, WO-95/11003, WO-A-95/01773, WO-A-94/04674, WO-A-94/04122, EP-A-585,018, WO-A-93/10804, WO-A-92/20322 and WO-A-91/07945. Often, the proposed compounds are complex mixtures which exhibit no specificity.

Hence, identification of active species eliciting a beneficial effect on the pigmentation of the skin or exoskeleton remains a principal desideratum in this art.

## SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, a major object of the present invention is the provision of novel compounds for promoting pigmentation of the skin and/or exoskeleton of individuals in need of such treatment.

Briefly, it has now unexpectedly and surprisingly been determined that certain retinoids induce melanogenesis and thus promote pigmentation of the skin or its exoskeleton. This is all the more surprising since other retinoids have been described as depigmenting agents. Thus, all-trans-retinoic acid has been described as an agent for lightening hyperpigmented marks on the skin (J. S. Weiss et al., "Topical tretinoin improves photodamaged skin," *J. Am. Med. Assoc.*, 259, 527-532 (1988)). Furthermore, the combination of vitamin A derivatives and antioxidants such as quinones or flavonoid derivatives is known to reduce the level of melanin both in hyperpigmented skin and in normal skin (U.S. Pat. No. 3,856,934, EP-421,110, JP-60/48934, JP-63/301,810).

Thus, the present invention features cosmetic/pharmaceutical compositions comprising, as the active principle thereof, an effective amount of at least one retinoid bearing a phenol or naphthol function, for promoting pigmentation of the skin and/or exoskeleton thereof.

This invention also features a cosmetic treatment, regime or regimen for pigmenting the skin and/or exoskeleton thereof, comprising administering to an individual in need of such treatment, advantageously topically, at least one retinoid bearing a phenol or naphthol function, formulated into suitable carrier, vehicle or diluent therefor.

The invention also features cosmetic/pharmaceutical compositions comprising, in a physiologically acceptable support (vehicle, diluent or carrier), at least one retinoid bearing a phenol or naphthol function and at least one substrate of at least one enzyme exhibiting tyrosinase activity.

## DETAILED DESCRIPTION OF BEST MODE AND SPECIFIC/PREFERRED EMBODIMENTS OF THE INVENTION

More particularly according to the present invention, among the exoskeletal embodiments thereof, the hair or the nails are most representative.

By the expression "retinoid bearing a phenol or naphthol function" are intended compounds which have both:

(1) retinoid-type biological activity, i.e., acting on cell proliferation and differentiation, as defined in L. J. Gudas et al., pp. 443-520, Chapter 11, "Cellular Biology and Biochemistry of the Retinoids", in *Retinoids, Biology, Chemistry and Medicine*, (1994), and in Sporn, M. D. Roberts, A. B., Goodman, D. S., published by Raven Press; Pawson et al., "Retinoids at the threshold: their biological significance and therapeutic potential," *J. Med. Chem.*, 25, 1269-1277 (1982), and

(2) a phenol or naphthol functional group, in free or protected form.

Retinoids containing a phenol function are the preferred.

Among the protecting groups for the phenol or naphthol function, an ether or ester group is preferred.

These protecting groups are described, in particular, in the text, "Protective Groups in Organic Synthesis", by Theodora W. Greene and Peter G. Wuts, Ed. John Wiley and sons, 1991.

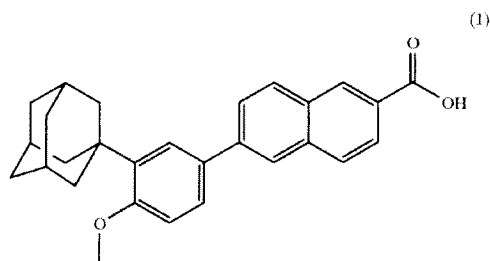
Exemplary retinoids bearing a phenol or naphthol function, particularly representative are the following compounds:

6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthoic acid;  
methyl 6-[3-(1-adamantyl)-hydroxyphenyl]-2-naphthoate;  
6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphthoic acid;

## 3

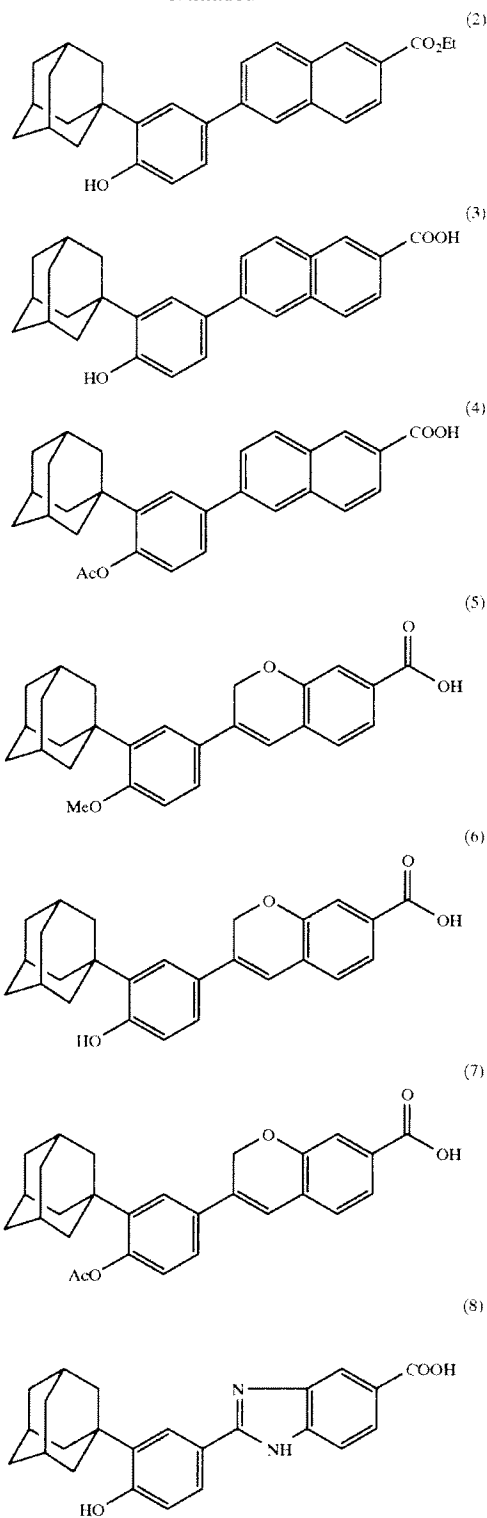
- 6-[3-(1-adamantyl)-4-acetoxyphenyl]-2-naphthoic acid;  
 [3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2H-1-benzopyran]-7-carboxylic acid;  
 [3-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2H-1-benzopyran]-7-carboxylic acid;  
 [3-[3-(1-adamantyl)-4-acetoxyphenyl]-2H-1-benzopyran]-7-carboxylic acid;  
 [2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]benzimidazole]-5-carboxylic acid;  
 [2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]benzothiophene]-6-carboxylic acid;  
 [2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]benzofuran]-6-carboxylic acid;  
 4-[(E)-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]propenyl]-benzoic acid;  
 4-[2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]ethynyl]benzoic acid;  
 3-[(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran]-7-carboxylic acid;  
 methyl 3-[(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran]-7-carboxylate;  
 6-[3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]naphthoic acid;  
 4-[(E)-2-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]ethenyl]benzoic acid;  
 4-[(E)-2-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]propenyl]benzoic acid;  
 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl]benzoic acid;  
 (all-E)-9-(3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6-nonatrienoic acid;  
 (all-E)-9-(4-hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoic acid;  
 ethyl (all-E)-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoate;  
 4-[6-hydroxy-7-(1-adamantyl)-2-naphthyl]benzoic acid;  
 4-[(E)-2-[3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]propenyl]benzoic acid;

The above compounds have the respective structural formulae (1) to (23) below:



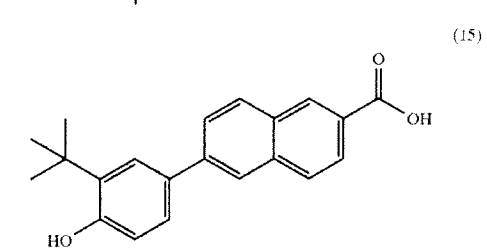
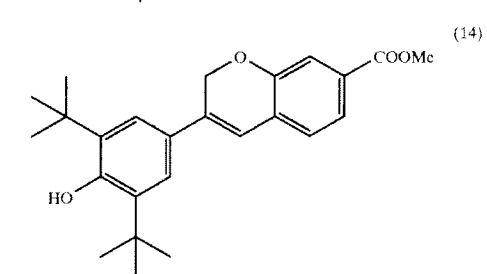
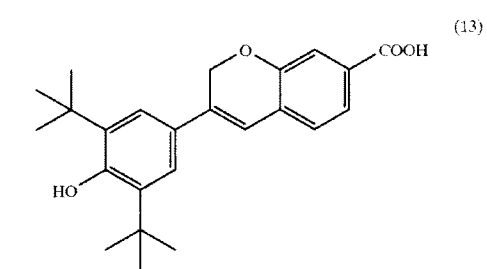
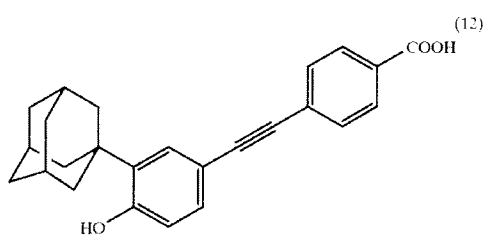
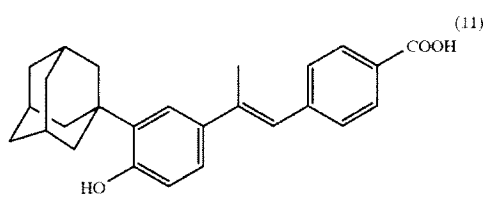
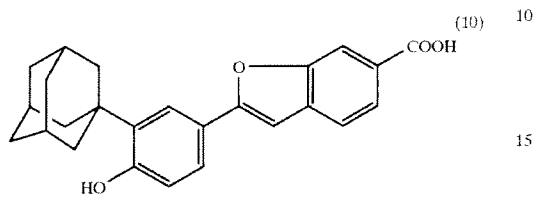
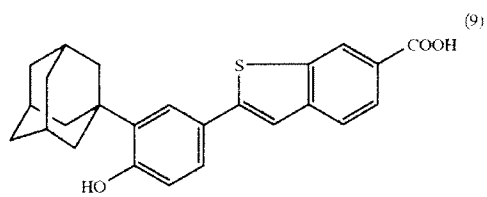
## 4

-continued



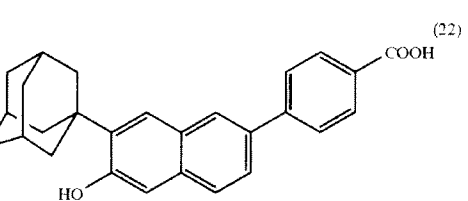
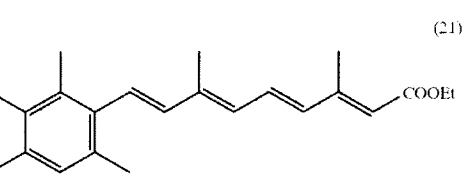
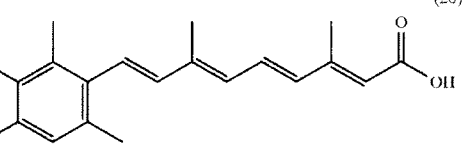
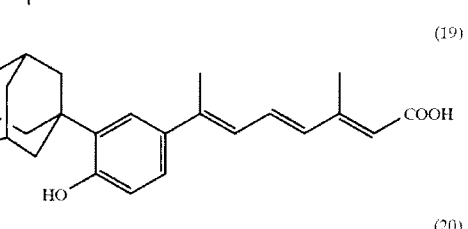
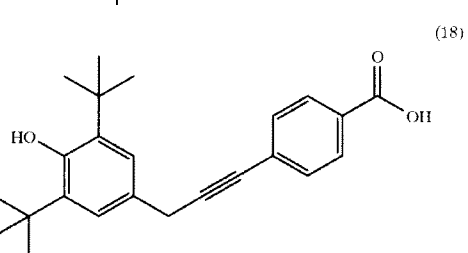
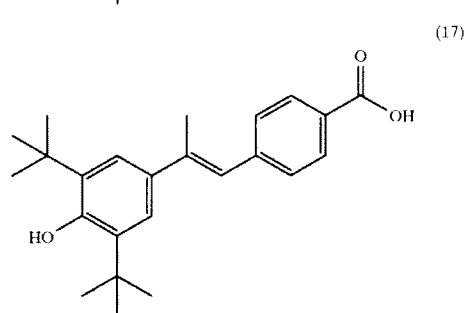
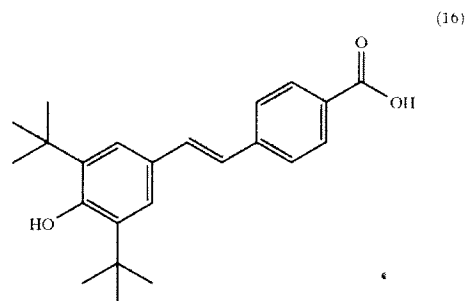
5

-continued

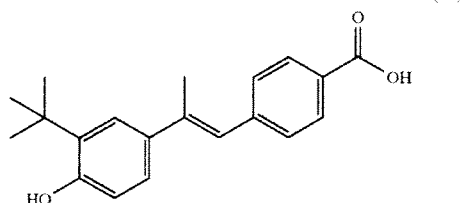


6

-continued



-continued



Among these, preferred are the following retinoids bearing a phenol or naphthol function:

- 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphthoic acid;
- 4-[(E)-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]propenyl]-benzoic acid;
- 3-[(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran]-7-carboxylic acid;
- 4-[(E)-2-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]propenyl]-benzoic acid;
- 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl]-benzoic acid.

The retinoids according to the invention are useful for medical or convenience (cosmetic) purposes. They are useful, in particular, for the treatment of pigmentation afflictions such as vitiligo, albinism, post-inflammatory hypopigmentations, for the treatment of hypopigmentations or depigmentations after skin grafts, for the treatment of hypopigmentations or depigmentations due to overexposure to ultraviolet rays, for treating post-cicatrization hypopigmentations or depigmentations or for treating hypopigmentations or depigmentations due to aging or lentigo. They are also useful to recolor the hair, more particularly grey hair, or to treat nail pigmentation afflictions/conditions.

This invention also features cosmetic or pharmaceutical composition comprising, in a physiologically acceptable support, at least one retinoid bearing a phenol or naphthol function and at least one substrate of at least one enzyme exhibiting tyrosinase activity.

Among such substrates, representative are, for example, tyrosine or derivatives thereof, 3,4-dihydroxyphenyl- $\alpha$ -alanine (DOPA) or 5,6-dihydroxyindole.

The retinoid and the substrate can be combined in a single composition. However, specific other embodiments are also envisaged, in particular administering the retinoid and the substrate simultaneously, separately or spread out over time.

Thus, the present invention features compositions comprising at least one retinoid containing a phenol or naphthol function and at least one substrate of at least one enzyme exhibiting tyrosinase activity, as a combination product for simultaneous or separate use or for use spread out over time in order to promote pigmentation of the skin and/or the hair.

In one specific embodiment, the retinoid and the substrate can be packaged separately in the form of a kit whose components will be mixed together at the time of use.

Too, this invention features a kit comprising at least one retinoid containing a phenol or naphthol function and at least one substrate of at least one enzyme having tyrosinase activity, for simultaneous or separate use or for use divided over time to promote pigmentation of the skin and/or exoskeleton thereof.

The compositions comprising the retinoid according to the invention can be ingested, injected or topically applied to the skin (to any area of body skin) or its exoskeleton, more particularly the hair and the nails. Depending on the mode of administration, the compositions according to the invention can be formulated in any pharmaceutical form.

The effective or sufficient amount of retinoids administered or contained in the subject compositions obviously corresponds to the amount required to promote the expected pigmentation, such amount depending in particular on the pigmenting quality of the retinoid selected and on the composition in which it is formulated, as well as the frequency with which the composition comprising the retinoid is administered.

Via the enteral route, the medicinal products can be in the form of tablets, gelatin capsules, sugar-coated tablets, syrups, suspensions, solutions, powders, granules, emulsions, microspheres or nanospheres, or lipid or polymer vesicles permitting controlled release.

In order to provide an order of magnitude, the ingested or injected retinoids according to the invention are generally administered at a daily dose of 0.01 mg/kg to 100 mg/kg of bodyweight, approximately, in 1 to 3 dosages.

For topical application to the skin, the subject compositions can be in the form, in particular, of an aqueous or oily solution, or of a dispersion of the lotion or serum type, emulsions of liquid or semi-liquid consistency of the milk type, obtained by dispersing a fatty phase in an aqueous phase (O/W) or conversely (W/O), or suspensions or emulsions of soft consistency of the aqueous or anhydrous cream or gel type, or alternatively microcapsules or microparticles, or vesicle dispersions of ionic and/or nonionic type. These compositions are formulated via the conventional techniques.

They can also be administered to the hair in the form of aqueous, alcoholic or aqueous-alcoholic solutions, or in the form of creams, gels, emulsions or mousses, or alternatively in the form of aerosol compositions also comprising a propellant under pressure.

The compositions according to the invention can also comprise a haircare composition, and in particular a shampoo, a hairsetting lotion, a treating lotion, a styling cream or gel, a dye composition (in particular an oxidation dye composition) optionally in the form of dyeing shampoos, restructuring lotions for the hair, a permanent-waving composition (in particular a composition for the first stage of a permanent-waving operation), a lotion or gel for preventing hair loss, an antiparasitic shampoo, etc.

For administration by injection, the compositions are advantageously in the form of an aqueous or oily lotion, or in the form of a serum, and, for ingestion, they are advantageously formulated as capsules, granules, syrups or tablets.

The amounts of the various constituents of the compositions according to the invention are those conventionally employed in this art.

The compositions may also comprise solid preparations which constitute cleansing soaps or bars.

The subject compositions can also be packaged in the form of an aerosol composition also comprising a propellant under pressure.

When the subject compositions comprise an emulsion, the proportion of the fatty phase therein can range from 5% to 80% by weight, and preferably from 5% to 50% by weight, relative to the total weight of the composition. The oils, the waxes, the emulsifiers and the co-emulsifiers formulated into the composition in emulsion form are selected from among those that are conventional in the cosmetic field. The emulsifier and the co-emulsifier are typically present in the composition in a proportion ranging from 0.3% to 30% by weight, and preferably from 0.5% to 20% by weight, relative to the total weight of the composition. In addition, such emulsifiers can also contain lipid vesicles.



When the compositions of the invention are formulated as oily gels or solutions, the fatty phase thereof can constitute more than 90% of the total weight of the composition.

These compositions for topical application contain at least one retinoid bearing a phenol or naphthol function according to the invention at a concentration preferably ranging from 0.001% to 5% relative to the total weight of the composition.

The concentration of retinoid bearing a phenol or naphthol function according to the invention in the topically applicable cosmetic compositions preferably ranges from 0.001% to 3% by weight.

In known manner, the subject cosmetic compositions can also contain adjuvants and additives that are conventional in the cosmetic field, such as hydrophilic or lipophilic gelling agents, hydrophilic or lipophilic additives, preservatives, antioxidants, solvents, fragrances, fillers, screening agents, odor absorbers, dyestuffs and colorants. The amounts of these various adjuvants and additives are those that are conventional in the cosmetic field, and, for example, range from 0.01% to 10% of the total weight of the composition. Depending on their nature, these adjuvants and additives can be introduced into the fatty phase, into the aqueous phase and/or into the lipid spherules.

Exemplary oils or waxes which are suitable according to this invention include mineral oils (liquid petroleum jelly), plant oils (liquid fraction of karite butter, sunflower oil), animal oils (perhydrosqualene), synthetic oils (purcellin oil), silicone oils or waxes (cyclomethicone) and fluoro oils (perfluoropolyethers), beeswax, carnauba wax or paraffin wax. Fatty alcohols and fatty acids (stearic acid) can be added to these oils.

Exemplary emulsifiers include, for example, glyceryl stearate, polysorbate 60 and the mixture PEG-6/PEG-32/glycol stearate marketed under the trademark Tefose® 63 by Gattefosse.

Exemplary solvents include the lower alcohols, in particular ethanol and isopropanol, and propylene glycol.

And exemplary hydrophilic gelling agents according to the present invention include the carboxyvinyl polymers (carbomer), acrylic copolymers such as acrylate/alkylacrylate copolymers, polyacrylamides, polysaccharides such as hydroxypropyl-cellulose, natural gums and clays, and exemplary lipophilic gelling agents include the modified clays such as bentones, metal salts of fatty acids such as aluminum stearates and hydrophobic silica, ethylcellulose and polyethylene.

The subject compositions can also contain other hydrophilic active agents such as proteins or protein hydrolysates, amino acids, polyols, urea, allantoin, sugars and sugar derivatives, water-soluble vitamins, plant extracts and hydroxy acids, etc.

Retinol (vitamin A) and derivatives thereof, tocopherol (vitamin E) and derivatives thereof, essential fatty acids, ceramides, essential oils, and salicylic acid and derivatives thereof are representative lipophilic active agents.

According to the invention, the subject compositions can combine at least one retinoid containing a phenol or naphthol function with at least one other active agent. Exemplary of such "other" active agents are:

(a) agents which improve activity in respect of hair regrowth and/or retarding hair loss, and which are already known to the art for such activity, such as, for example, nicotinic acid esters including, in particular, tocopheryl nicotinate, benzyl nicotinate and  $C_1$ - $C_6$  alkyl nicotinates such as methyl or hexyl nicotinate, and active agents which promote hair regrowth, such as those described in EP-0,648, 488, assigned to the assignee hereof;

(b) antibacterial agents such as clindamycin phosphate, erythromycin or antibiotics of the tetracycline class;

(c) antiparasitic agents, in particular metronidazole, crota-miton or pyrethroids;

(d) antifungal agents, in particular compounds belonging to the imidazole class, such as econazole, ketoconazole or miconazole or salts thereof, polyene compounds such as amphotericin B, compounds of the allylamine family such as terbinafine, or, alternatively, octopirox;

(e) antiviral agents such as acyclovir;

(f) steroidal anti-inflammatory agents such as hydrocortisone, betamethasone valerate or clobetasol propionate, or non-steroidal anti-inflammatory agents such as, for example, ibuprofen and salts thereof, diclofenac and salts thereof, acetylsalicylic acid, acetaminophen or glycyrrhizic acid;

(g) anaesthetic agents such as lidocaine hydrochloride and derivatives thereof;

(h) anti-pruriginous agents such as thenaldine, trimeprazine or cyproheptadine, (i) keratolytic agents such as  $\alpha$ - and  $\beta$ -hydroxycarboxylic acids or  $\beta$ -ketocarboxylic acids, salts, amides or esters thereof and more particularly the hydroxy acids such as glycolic acid, lactic acid, salicylic acid, citric acid and fruit acids in general, and 5-n-octanoylsalicylic acid;

(j) anti-free-radical agents such as  $\alpha$ -tocopherol or esters thereof, superoxide dismutases, certain metal-chelating agents or ascorbic acid and esters thereof;

(k) anti-seborrhoeic agents such as progesterone;

(l) antidandruff agents such as octopirox or zinc pyrithione;

(m) antiacne agents such as benzoyl peroxide.

Other such active agents include, for example, Diazoxide, Spiroxazone, phospholipids such as lecithin, linoleic acid, linolenic acid, salicylic acid and derivatives thereof described in FR-2,581,542, such as salicylic acid derivatives bearing an alkanoyl group having from 2 to 12 carbon atoms in position 5 of the benzene ring, hydroxycarboxylic acids or ketocarboxylic acids and esters thereof, lactones and the corresponding salts thereof, anthralin, carotenoids, eicosatetraenoic and eicosatrienoic acids or esters and amides thereof, vitamin D and derivatives thereof, and extracts of plant or bacterial origin.

Thus, in one specific embodiment, the compositions according to the invention also comprise at least one active agent selected from among the antibacterial agents, antiparasitic agents, antifungal agents, antiviral agents, anti-inflammatory agents, anti-pruriginous agents, anaesthetics, keratolytic agents, anti-free-radical agents, anti-seborrhoeic agents, antidandruff agents, antiacne agents and/or agents which reduce skin differentiation and/or proliferation and/or pigmentation, and extracts of plant or bacterial origin.

The subject compositions advantageously comprise at least one retinoid compound containing a phenol or naphthol functional group which is in liposomal form, as described in WO-94/22468, filed Oct. 13, 1994, assigned to Anti Cancer Inc. Thus, such compounds encapsulated in liposomes can be selectively administered/delivered to the hair follicles.

One skilled in this art will of course take precautions not to incorporate compounds into the compositions of the present invention such that these compounds counteract the desired technical effect provided thereby.

The pharmaceutical compositions according to the invention can be administered parenterally, enterally or topically. Preferably, the pharmaceutical compositions are administered topically.

In order to further illustrate the present invention and the advantages thereof, the following specific examples are

## 11

given, it being understood that same are intended only as illustrative and in nowise limitative.

## EXAMPLE 1

Pigmenting activity of retinoids containing a phenol naphthol function:

The test employed was that described in FR-2,734,825.

The melanin synthesis was estimated by incorporation of thiouracil. The specific melanogenesis activity was estimated by the ratio of the incorporation of "C thiouracil" to the incorporation of 3H leucine relative to 100% of the control (without retinoid).

Thus, the pigmenting activity was classified in the following manner:

Class 1: less than 30% specific melanogenesis activity,

Class 2: from 30% to 60% of specific melanogenesis activity,

Class 3: more than 60% of specific melanogenesis activity.

The AC<sub>50</sub> is the concentration for which 50% stimulation of melanogenesis relative to the control was observed.

The results are reported in the Table below:

TABLE

Compound of formula	Pigmenting activity	AC <sub>50</sub>
(3)	Class 2	10 <sup>-8</sup>
(11)	Class 2	10 <sup>-8-10</sup>
(17)	Class 1	<10 <sup>-10</sup>
(18)	Class 3	ND
(13)	Class 3	ND
(16)	Class 1	ND

ND: Not determined

By way of comparison, all-trans-retinoic acid, under the same conditions, had a pigmenting activity of Class 1, i.e., it had a depigmenting activity of Class 1 (less than 30% specific activity of melanogenesis inhibition).

## FORMULATION EXAMPLES 2 to 19:

## (1) ORAL ROUTE:

(a) The following composition was formulated as an 0.8 g tablet:

Compound of formula (2)	0.005 g
Pregelatinized starch	0.265 g
Microcrystalline cellulose	0.300 g
Lactose	0.200 g
Magnesium stearate	0.030 g

For the treatment of a post-inflammatory hypopigmentation, 1 to 3 tablets were administered to an adult individual per day for 3 to 6 months depending on the severity of the case treated.

(b) The following drinkable suspension suitable for packaging in 5 ml vials was formulated:

Compound of formula (4)	0.050 g
Glycerol	0.500 g
70% Sorbitol	0.500 g
Sodium saccharinate	0.010 g
Methyl para-hydroxybenzoate	0.040 g
Flavoring qs	
Purified water qs	5 ml

For the treatment of a hypopigmentation after a skin graft, 1 vial was administered to an adult individual per day for 3 months depending on the severity of the case treated.

## 12

(c) The following composition suitable for packaging in gelatin capsules was formulated:

Compound of formula (5)	0.025 g
Corn starch	0.060 g
Lactose qs	0.300 g

The gelatin capsules comprised gelatin, titanium dioxide and a preservative.

For the treatment of vitiligo, 1 gelatin capsule was administered to an adult individual per day for 30 days.

## (2) TOPICAL ROUTE:

(a) The following nonionic water-in-oil cream was formulated:

Compound of formula (8)	0.100 g
Mixture of emulsifying lanolin alcohols, waxes and refined oils, marketed by BDF under the trademark "anhydrous Eucerin"	39.900 g
Methyl para-hydroxybenzoate	0.075 g
Propyl para-hydroxybenzoate	0.075 g
Sterile demineralized water qs	100.000 g

This cream was applied to a hypopigmented grafted skin once or twice a day for 30 days.

(b) A gel was formulated from the following composition:

Compound of formula (11)	0.050 g
Erythromycin base	4.000 g
Butylhydroxytoluene	0.050 g
Hydroxypropylcellulose, marketed by Hercules under the trademark "Klucel HF"	2.000 g
Ethanol (950) qs	100.000 g

This gel was applied to a hypopigmented grafted skin 1 to 3 times a day for 6 to 12 weeks depending on the severity of the case treated.

(c) A lotion was formulated for correcting post-inflammatory hypopigmentation, by mixing together the following ingredients:

Compound of formula (2)	0.030 g
Propylene glycol	5.000 g
Butylhydroxytoluene	0.100 g
Ethanol (950) qs	100.000 g

This lotion was applied twice a day and a significant improvement was observed within a period of 2 to 6 weeks.

(d) A cosmetic sunscreen composition to combat the deleterious effects of sunlight was formulated by mixing together the following ingredients:

Compound of formula (4)	1.000 g
Benzylidenecamphor	4.000 g
Fatty acid triglycerides	31.000 g
Glyceryl monostearate	6.000 g
Stearic acid	2.000 g
Cetyl alcohol	1.200 g
Lanolin	4.000 g
Preservatives	0.300 g
Propylene glycol	2.000 g
Triethanolamine	0.500 g
Fragrance	0.400 g

## 13

-continued

Demineralized water qs	100.000 g
------------------------	-----------

This composition was applied daily and combated light-induced aging.

(e) The following nonionic oil-in-water cream was formulated:

Compound of formula (3)	0.500 g
Vitamin D3	0.020 g
Cetyl alcohol	4.000 g
Glyceryl monostearate	2.500 g
PEG-50 stearate	2.500 g
Karite butter	9.200 g
Propylene glycol	2.000 g
Methyl para-hydroxybenzoate	0.075 g
Propyl para-hydroxybenzoate	0.075 g
Sterile demineralized water qs	100.000 g

This cream was applied to a skin affected with vitiligo once or twice a day for 30 days.

(f) A topical gel was formulated by mixing together the following ingredients:

Compound of formula (17)	0.050 g
Ethanol	43.000 g
$\alpha$ -Tocopherol	0.050 g
Carboxyvinyl polymer marketed under the trademark "Carbopol 941" by Goodrich	0.500 g
Triethanolamine as a 20% by weight aqueous solution	3.800 g
Water	9.300 g
Propylene glycol qs	100.000 g

This gel was applied to a skin affected with vitiligo 1 to 3 times a day for 6 to 12 weeks depending on the severity of the case treated.

(g) A hair lotion for repigmenting the hair was formulated by mixing together the following ingredients:

Compound of formula (9)	0.05 g
Compound marketed under the trademark "Minoxidil"	1.00 g
Propylene glycol	20.00 g
Ethanol	34.92 g
Polyethylene glycol (molecular weight = 400)	40.00 g
Butylhydroxyanisole	0.01 g
Butylhydroxytoluene	0.02 g
Water qs	100.00 g

This lotion was applied twice a day for 3 months to a scalp which had suffered considerable depigmentation.

(h) A post-cicatrizization cream was formulated by mixing together the following ingredients:

Compound of formula (13)	0.050 g
Retinoic acid	0.010 g
Mixture of glyceryl stearate and polyethylene glycol stearate (75 mol) marketed under the trademark "Gelot 6411 by Gattefosse	15.000 g
Kernel oil polyoxyethylenated with 6 mol of ethylene oxide, marketed under the trademark "Labrafil M2130 CS" by Gattefosse	8.000 g
Perhydrosqualene	10.000 g

## 14

-continued

Preservatives qs	qs
Polyethylene glycol (molecular weight = 400)	8.000 g
Disodium salt of ethylenediaminetetraacetic acid	0.050 g
Purified water qs	100.000 g

This cream was applied 1 to 3 times a day for 6 to 12 weeks.

(i) An oil-in-water cream was formulated from the following formulation:

Compound of formula (4)	0.020 g
Betamethasone 17-valerate	0.050 g
S-carboxymethylcysteine	3.000 g
Polyoxyethylene stearate (40 mol of ethylene oxide) marketed under the trademark "Myrij 5211 by Atlas	4.000 g
Sorbitan monolaurate, polyoxyethylenated with 20 mol of ethylene oxide, marketed under the trademark "Tween 2011 by Atlas	1.800 g
Mixture of glyceryl mono- and distearate marketed under the trademark "Geleol" by Gattefosse	4.200 g
Propylene glycol	10.000 g
Butylhydroxyanisole	0.010 g
Butylhydroxytoluene	0.020 g
Cetostearyl alcohol	6.200 g
Preservatives	qs
Perhydrosqualene	18.000 g
Mixture of caprylic/capric triglycerides marketed under the trademark "Miglyol 81211 by Dynamit Nobel	4.000 g
Triethanolamine (990i by weight)	2.500 g
Water qs	100.000 g

This cream was applied twice a day to a skin affected with pigmentation problems due to aging.

(j) The following cream of oil-in-water type was formulated:

Lactic acid	5.000 g
Compound of formula (13)	0.020 g
Polyoxyethylene stearate (40 mol of ethylene oxide) marketed under the trademark "Myrij 5211 by Atlas	4.000 g
Sorbitan monolaurate, polyoxyethylenated with 20 mol of ethylene oxide, marketed under the trademark "Tween 2011 by Atlas	1.800 g
Mixture of glyceryl mono- and distearate marketed under the trademark "Geleol" by Gattefosse	4.200 g
Propylene glycol	10.000 g
Butylhydroxyanisole	0.010 g
Butylhydroxytoluene	0.020 g
Cetostearyl alcohol	6.200 g
Preservatives	qs
Perhydrosqualene	18.000 g
Mixture of caprylic/capric triglycerides marketed under the name "Miglyol 81211 Dynamit Nobel	4.000 g
Water qs	100.000 g

(k) Dermal lotion for spraying:

Compound of formula (15)	5.000 g
Ethanol	30.000 g
Demineralized water qs	100.000 g

## 15

## (1) Hair lotion:

Compound of formula (18)	3.000 g
Propylene glycol	30.000 g
Ethyl alcohol	40.500 g
Water qs	100.000 g

This lotion was applied to the scalp once or twice a day at a rate of 1 ml per application.

## (m) Thickened lotion:

Compound of formula (1)	5.000 g
Kawaine	2.000 g
Hydroxypropylcellulose (Klucel G marketed by Hercules)	3.500 g
Ethyl alcohol qs	100.000 g

This thickened lotion was applied to the scalp once or twice a day at a rate of 1 ml per application.

## (n) Niosomal lotion:

Chimexane NLO	0.475 g
Cholesterol	0.475 g
Monosodium stearoylglutamate	0.050 g
Compound of formula (3)	0.100 g
Preservatives qs	
Dyes qs	
Fragrance qs	
Demine-ralized water qs	100.000 g

This lotion was applied to the scalp once or twice a day at a rate of 1 ml per application.

## (o) Lotion:

Compound of formula (17)	5.000 g
Propylene glycol monomethyl ether (Dowanol PM marketed by Dow Chemical)	20.000 g
Hydroxypropylcellulose (Klucel G marketed by Hercules)	3.000 g
Ethyl alcohol	40.000 g
Minoxidil	2.000 g
Water qs	100.000 g

This thickened lotion was applied to the scalp once or twice a day at a rate of 1 ml per application.

While the invention has been described in terms of various preferred embodiments, the skilled artisan will appreciate that various modifications, substitutions, omissions, and changes may be made without departing from the spirit thereof. Accordingly, it is intended that the scope of the present invention be limited solely by the scope of the following claims, including equivalents thereof.

What is claimed is:

1. Method for promoting pigmentation of the skin and/or exoskeleton of an individual in need of such treatment, comprising administering to said individual an effective pigmentation-promoting amount of at least one retinoid compound which comprises a phenolic or naphtholic functional group.

2. The method as defined by claim 1, said individual being afflicted with, and treated for, vitiligo.

3. The method as defined by claim 1, said individual being afflicted with, and treated for, albinism.

4. The method as defined by claim 1, said individual being afflicted with, and treated for, post-inflammatory hypopigmentation.

5. The method as defined by claim 1, said individual being afflicted with, and treated for, post-inflammatory hypopigmentation/depigmentation consequent to skin grafting.

## 16

6. The method as defined by claim 1, said individual being afflicted with, and treated for, post-inflammatory hypopigmentation/depigmentation consequent to ultraviolet irradiation.

7. The method as defined by claim 1, said individual being afflicted with, and treated for, post-inflammatory hypopigmentation/depigmentation consequent to post-cicatrization.

8. The method as defined by claim 1, said individual being afflicted with, and treated for, post-inflammatory hypopigmentation/depigmentation consequent to aging or lentigo.

9. The method as defined by claim 1, said individual being afflicted with, and treated for, objectionable nail pigmentation.

10. The method as defined by claim 1, said individual being afflicted with, and treated for, objectionable hair coloration.

11. The method as defined by claim 1, said at least one retinoid compound being formulated into cosmetically/pharmaceutically acceptable carrier, diluent or vehicle therefor.

12. The method as defined by claim 1, comprising topically applying said at least one retinoid compound onto the skin, hair, and/or nails of said individual.

13. The method as defined by claim 1, comprising orally or systemically administering said at least one retinoid compound to said individual.

14. The method as defined by claim 1, said at least one retinoid compound comprises 6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthoic acid; methyl 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphthoate; 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2-naphthoic acid; 6-[3-(1-adamantyl)-4-acetoxyphenyl]-2-naphthoic acid; [3-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2H-1-benzopyran]-7-carboxylic acid; [3-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]-2H-1-benzopyran]-7-carboxylic acid; [3-[3-(1-adamantyl)-4-acetoxyphenyl]-2H-1-benzopyran]-7-carboxylic acid; [2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]benzimidazole]-5-carboxylic acid; [2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]benzothiophene-6-carboxylic acid; [2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]benzofuran-6-carboxylic acid; 4-[(E)-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]propenyl]benzoic acid; 4-[2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl]ethynyl]benzoic acid; 3-[(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran]-7-carboxylic acid; methyl 3-[(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2H-1-benzopyran]-7-carboxylate; 6-[2-[3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]naphthoic acid; 4-[(E)-2-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]ethenyl]benzoic acid; 4-[(E)-2-[3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]propenyl]benzoic acid; 4-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-propynyl]benzoic acid; (all-E)-9-(3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6-nonatrienoic acid; (all-E)-9-(4-hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoic acid; ethyl (all-E)-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoate; 4-[6-hydroxy-7-(1-adamantyl)-2-naphthyl]benzoic acid; or 4-[(E)-2-[3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl]propenyl]benzoic acid.

15. The method as defined by claim 1, comprising co-administering to said individual an effective amount of at least one enzyme exhibiting tyrosinase activity.

16. The method as defined by claim 15, said at least one enzyme exhibiting tyrosinase activity comprising tyrosine or derivative thereof, 3,4-dihydroxyphenyl- $\alpha$ -alanine, or 5,6-dihydroxyindole.

17. The method as defined by claim 15, comprising simultaneously or separately administering and

17

co-administering said at least one retinoid compound and said at least one enzyme exhibiting tyrosinase activity.

18. A cosmetic/pharmaceutical composition of matter suited for promoting pigmentation of the skin and/or exoskeleton of an individual in need of such treatment, comprising (a) an effective pigmentation-promoting amount of at least one retinoid compound which comprises a phenolic or naphtholic functional group, and (b) an effective amount of at least one enzyme exhibiting tyrosinase activity.

19. The cosmetic/pharmaceutical composition as defined by claim 18, said at least one enzyme (b) exhibiting tyrosinase activity comprising tyrosine or derivative thereof; 3,4-dihydroxyphenyl- $\alpha$ -alanine or 5,6-dihydroxyindole.

20. A cosmetic/pharmaceutical composition of matter suited for promoting pigmentation of the skin and/or exoskeleton of an individual in need of such treatment, comprising (a) an effective pigmentation-promoting amount of at least one retinoid compound which comprises a phenolic or naphtholic functional group, and (b) an effective amount of at least one antibacterial agent, antiparasitic agent, antifungal agent, antiviral agent, anti-inflammatory agent, anti-pruriginous agent, anaesthetic, keratolytic agent, anti-free-radical agent, anti-seborrheic agent, antidandruff agent,

18

antiacne agent and/or an agent which reduces skin differentiation and/or proliferation and/or pigmentation, or an extract of plant or bacterial origin.

21. The methodology as defined by claim 1, said at least one retinoid compound being formulated into tablets, gelatin capsules, sugar-coated tablets, a syrup, a suspension, a solution, a powder, granules, an emulsion, microspheres or nanospheres, lipid or polymer vesicles permitting controlled release, a lotion, a serum, a dispersion, a cream, a gel, a mousse, a shampoo, a soap, or an aerosol.

22. The methodology as defined by claim 1, comprising administering to said individual in need of such treatment, per diem, from 0.01 mg/kg to 100 mg/kg of said at least one retinoid compound.

23. A kit comprising a plurality of separate compartments, at least one first compartment confining an effective pigmentation-promoting amount of at least one retinoid compound which comprises a phenolic or naphtholic functional group and at least one second compartment confining an effective amount of at least one enzyme exhibiting tyrosinase activity.

\* \* \* \* \*